

UDK 616.22:[616.98:578.827.12
616.24-008.4
COBISS.SR-ID 271726092

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 3 (2018), str.108-111

AKUTNA RESPIRATORNA INSUFICIJENCIJA UZROKOVANA PAPILOMATOZOM LARINGSA

ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY CAUSED BY LARYNGEAL PAPILOMATOSIS

Snežana B. Knežević (1), Ivan Z. Gajović (2)

(1) DOM ZDRAVLJA KRALJEVO, (2) SPECIJALNA HIRURŠKA BOLNICA „SVETI NIKOLA“ RATINA, KRALJEVO

Sažetak: Rekurentna respiratorna papilomatoza je retka bolest, najčešće lokalizovana u laringsu. Prevalenca je 1-4 obolelih na 100 000. Najčešće počinje u ranom detinjstvu i karakteriše je hronični, recidivantni i nepredvidiv tok. Humani papiloma virus tipovi 6 i 11 je uzročnik bolesti koja se manifestuje postepenim razvojem promuklosti, vizinga, hrkanja, dispnejom i osećajem stranog tela u guši. Prikazujemo kliničku sliku akutne respiratorne insuficijencije uzrokovane rekurentnom respiratornom papilomatozom, u martu 2017. godine kada je kod pacijenta došlo do naglog gušenja, cijanoze, ispiratornog stridora i borbe za vazduh. Učinjena je urgentna traheotomija i plasiran armirani tubus br 7 jer se nije imao uvid u nivo opstrukcije na potezu larings-račva traheje. Hospitalizovan je u jedinici intenzivnog lečenja, obezbeđenog vazdušnog puta i dobre saturacije. U uslovima opšte anestezije bronhoskopski fleksibilnim bronhoskopom odstranjen sluzavo-gnojni čep iz traheje, potom neposredno ispod otvora traheostome celom cirkumferencijom lumena viđene papilomatozne formacije koje lumen svode na 15%. Učinjena je konsektivna mehanička rekanalizacija rigidnim tubusima sa ekstrakcijom papiloma forcepsom. Nakon intervencije traheje je prolazna na oko 90% lumena. Pacijent potom stabilan, ubrzo otpušten, javljao se na kontrolnu bronhoskopiju nakon mesec dana kada je nalaz bio zadovoljavajući. Ovo je njegova 55. hospitalizacija zbog osnovne bolesti. Ponavljane traheotomije nose rizik od širenja virusne infekcije u traheju i pluća, ali su nekada neizbežne zbog neočekivane životne ugroženosti obolelih od papilomatoze laringsa.

Ključne reči: rekurentna laringealna papilomatoza, humani papiloma virus, larings, traheotomija.

Summary: Recurrent respiratory papillomatosis is a rare disease, most commonly localized in the larynx. The prevalence is 1-4 diseased in every 100 000 people. It often starts in early childhood and is characterized by a chronic, recurrent and unpredictable development. Human papilloma virus type 6 and 11 is the cause of a disease that manifests itself with gradual development of hoarseness, vising, snoring dyspnea and a feeling of a strange body in the throat. A clinical picture of an acute respiratory insufficiency is shown, caused by recurrent respiratory papillomatosis. In March 2017. when the patient had experienced sudden choking, cyanosis, inspiratory stridor and trouble breathing. an urgent tracheotomy was conducted and tube no. 7 was reinforced in order to determine the level of obstruction from the larynx to the trachea. The patient was hospitalized in the department for intensive care, with an ensured airway and good saturation. Under anesthesia, a flexible bronchoscopy was used to remove a mucous cap from the trachea, after which a papillomatosis formation was seen at the entrance of the tracheostomy over the entire circumference of the lumen, which decreased the lumen to 15%. A consecutive mechanical recanalization was done with rigid tubes with the extraction of the papilloma with forceps. After the intervention, the trachea became transient up to 90% of the lumen. Patient is afterwards stable, soon released and has appeared for a checkup a month later, with satisfying results. This was his 55th hospitalization because of the primary disease. Repetition of tracheotomy increases the risk of

Adresa autora: Snežana Knežević, Dom zdravlja Kraljevo, Kraljevo, Srbija

E-mail: lesta59@yahoo.com

Rad primljen: 26.05.2018. Elektronska verzija objavljena: 24.12. 2018.

spreading the infection into the trachea and lungs but is sometimes necessary due to unexpected life threatening situations in those suffering from papillomatosis in the larynx.

Key words: recurrent laryngeal papillomatosis, human papillomavirus, larynx, tracheotomy.

UVOD

Rekurentna respiratorna papilomatoza (RRP) je redak entitet i pacijenti mogu imati tegobe i mesecima pre nego što se bolest otkrije. Uzrokuje je humani papilloma virus (HPV) [1]. Prevalenca bolesti je različita u zavisnosti od godina starosti kada se prezentuje, države i socioekonomskog statusa pacijenata uključenih u statističke analize, pa je generalno prihvaćeno da je 1-4 obolelih na 100 000 [2]. S obzirom da je najčešće lokalizovana u laringsu, simptomi gornjih disajnih puteva su predominantni [3]. Promuklost je najčešći simptom, slede promena boje glasa, osećaj prisustva stranog tela u grlu, gušenje, dispneja i inspiratorni vizing [3]. Nekada akutna respiratorna insuficijencija može biti prvi simtom bolesti. Vrlo retko (1%), na terenu RRP, može se razviti skvamocelularni karcinom [4,5]. U tom slučaju HPV 16 i 18 su odgovorni za metaplaziju [6].

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent starosti 57. godina, od svog šestog meseca života boluje od rekurentne respiratorne papilomatoze. Iz lične anamneze znamo da je bolest otkrivena u ranom detinjstvu jer je bilo tegoba sa disanjem, kašlja i inspiratornog vizinga. Inicijalna dijagnostička laringoskopija je učinjena 1961. godine, u njegovoj prvoj godini života i tada je prvi put operativno rešena papilomatoza. Od tada je ukupno 55 puta hospitalizovan na Klinici za Otorinolaringologiju u Beogradu. Tri puta je rađena traheotomija. Rekanalizacija središnjeg dela traheje u dužini 2 cm učinjena je 2010. godine.. Redovno se javlja na kontrolne preglede. Inače dobrog opšteg zdravlja, nepušač, aktivan, boluje od hipertenzije koju leči redovnim uzimanjem antihipertenzivne terapije.

Prikazujemo kliničku sliku akutne respiratorne insuficijencije kod njega, u martu 2017. godine kada je došlo do naglog gušenja, cijanoze, ispiratornog stridora i borbe za vazduh. Učinjena je urgentna traheotomija i plasiran armirani tubus br. 7. jer se nije imao uvid u nivo opstrukcije na potezu larings-račva traheje. Hospitalizovan je u jedinici intenzivnog lečenja,

obezbeđenog vazdušnog puta i dobre saturacije. Na prijemu je bio svestan, budan, acijanotičan, eupnoičan u miru, komunikativan. Auskultatorno diskretno oslabljen disajni šum, vizing obostrano pri bazama, izraženije desno. Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, tenzija 170/100, srčana frekvencija 122/min. Laboratorijske analize:

Le- $14 \times 10^9/L$, Er- $5,0 \times 10^{12}/L$, Hgb- 152g/L, Hct- 45%, SE- 12/sat, Glikoza- 7mmol/L, CRP- 65 mg/L, pH= 7,52, pCO₂ - 5,3kPa, pO₂ -7,2 kPa. Fiberlaringoskopom je konstatovana uredna pokretljivost laringsa, bez vidljivih izraštaja u njemu, početnom delu traheje sve do nivoa traheostome. S obzirom na nivo opstrukcije, sa Klinike za otorinolaringologiju je premešten na Kliniku za pulmologiju. U jutarnjim satima kod njega dolazi do pojave stridoroznog disanja kada je u uslovima opšte anestezije bronhoskopski fleksibilnim bronhoskopom odstranjen sluzavognojni čep iz traheje, potom neposredno ispod otvora traheostome celom cirkumferencijom lumena viđene su papilomatozne formacije koje lumen svode na 15%. Učinjena je konsektivna mehanička rekanalizacija rigidnim tubusima sa ekstrakcijom papiloma forcepsom. Nakon intervencije traheje je prolazna na oko 90% lumena. Pacijent medikamentno lečen antibioticima, antikoagulantima, oksigenoterapijom i redovnom internističkom terapijom. Nakon intervencije stabilan, ubrzo otpušten, javljao se na kontrolnu bronhoskopiju nakon mesec dana, kada je nalaz bio zadovoljavajući.

DISKUSIJA

Najčešći tipovi HPV koji su identifikovani u respiratornim papilomima su tipovi 6 i 11 (90%) [7]. HPV 11 nalazimo u 50-100% uzoraka i on ima agresivniji tok [8]. Simptomi bolesti se uobičajeno ne javljaju u prvih šest meseci života i tegobe počinju kako papilomi rastu [9]. Kada se bolest javi u detinjstvu možemo očekivati da papilomi nastave sa rastom i u tinejdžerskim godinama [10]. U podacima iz literature nalazimo oprečne stavove o težoj formi respiratorne papilomatoze

povezane sa HPV 11 tipom virusa. Neke studije potvrđuju tu vezu dok u drugima nije uočena povezanost sa infekcijom ovim tipom virusa i težom kliničkom slikom bolesti [11].

Klinički tok bolesti je promenljiv i nepredvidiv. U nekim slučajevima bolest je prisutna ali stabilna, sa jednom do dve hirurške intervencije godišnje i spontanim remisijama. Kod ostalih dobija agresivniji tok, sa intenzivnim rastom papiloma i čestim intervencijama [12]. Periodi remisije su vrlo individualni, mogući su u svakom periodu bolesti i opravdano se mogu očekivati kada je bolest ograničena na larings.

Osnovni terapijski protokol je hirurško odstranjivanje polipa i skoriji napredak fleksibilnih laringoskopa i laserske tehnike omogućava povratak na ambulantne procedure kako su ranije rešavani papilomi, pre intervencija u opštoj anesteziji [3]. Standardni terapijski pristup je CO2 laser. Fotoangiolitički laseri novije generacije funkcionišu tako što oksihemoglobin apsorbuje svetlosnu energiju. Oni vrše selektivnu fotokoagulaciju krvnih sudova papiloma dok pritom čuvaju epitel i prave minimalno termalno oštećenje okolnog tkiva. Nisu zabeležene adhezije prednje komisure nakon fotoangiolitičkog laserskog tretmana [3,13].

Među hirurškim intervencijama uključena je i traheotomija, rezervisana za agresivnije slučajeve kada su kompromitovani vazdušni putevi i nakon neuspešnih pokušaja odstranjenja papiloma. Kada je traheotomija neizbežna, treba je razmotriti što ranije, odnosno dok je tok bolesti pod kontrolom i dok se vazdušni putevi čine stabilnim jer traheotomija predstavlja cevovod za distalno širenje bolesti i novu kolonizaciju virusa po traheobronhijalnom stablu [14]. U retrospektivnoj studiji Korle-Bu kumulativni broj traheotomija iznosi 14,5% kod obolelih od RRP pri čemu je kod pojedinih pacijenata izvođena više puta. Broj traheotomija raste sa povećanjem broja hirurških intervencija kod obolelih [15].

Dopunski terapijski protokoli se razvijaju jer su hirurške ablacije često agresivne a nedovoljne da spreče recidive. O njima treba razmišljati kod pacijenata kod kojih postoje više od četiri intervencije godišnje [12].

LITERATURA

1. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of

Cidofovir, kao inhibitor virusne DNK polimeraze uzrokuje apoptozu ćelije zaražene, između ostalih i HPV virusom, i koristi se u svetu od 1998. godine. Rezultati pokazuju dugoročni koristan efekat terapijske primene u poređenju sa minimalnim neželjenim sporednim efektima. Još uvek traju diskusije u Evropskom udruženju laringologa o efikasnosti i eventualnim neželjenim efektima ovog leka. Kod RRP se aplikuje kao sublezijalna injekcija [1,16,17,18].

Bevacizumab je monoklonsko antitelo koje inhibiše endotelijalni faktor rasta i ima antiangiogenetski efekat. U kombinaciji sa fotoangiolitičkim laserom ima sinergistički efekat. Studije na deci sa laringealnom papilomatozom su pokazale da je lokalna aplikacija bevacizumaba (1.25-2.5 mg/ml) smanjila broj hirurških intervencija i poboljšala kvalitet života [19,20]. Kohortna studija u kojoj su se lokalno koristile visoke doze bevacizumaba nije pokazala lokalne i sistemske neželjene efekte ovog leka [21].

Novi terapijski pristupi su usmereni na inhibitore receptora epidermalnog faktora rasta, faktore proapoptoze, stimulare urođenog i stečenog imunog odgovora i rekombinantne DNK vaccine [22]. Istražuju se efekti indol-3-karbinola, retinoinjska kiselina i antirefluksna terapija cimetidinom.

Interesantna su iskustva sa četvorovalentnom vakcinom protiv HPV virusa tipovi 6, 11, 16 i 18 čijom se primenom smanjuje incidence RRP, a kod pacijenata koji već boluju od te bolesti dolazi do snižavanja titra antitela protiv HPV virusa, produžava se period između hirurških intervencija, a kod 40% obolelih dolazi do remisije bolesti [23,24]. Dalja istraživanja u tom pravcu se očekuju. Kod vakcinacije, antitela prolaze uteroplacentnu barijeru i novorođenčad su imuna na HPV [25].

ZAKLJUČAK

Kod pacijenata sa disfunkcijom glasa i promuklošću treba misliti na moguću infekciju HPV. Ukoliko se dijagnostikuje bolest, imati na umu nepredvidiv tok bolesti koji može dovesti do akutne respiratorne insuficijencije.

cidofovir. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014;34(6):375-81.

2. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. APMIS. 2010;118:450-454.

3. Motz KM, Hillel AT. Office-based Management of Recurrent Respiratory Papilloma. *Current otorhinolaryngology reports*. 2016;4(2):90-98.
4. Hasegawa Y, Sato N, Niikawa H, Kamata S, Sannohe S, Kurotaki H, et al. Lung squamous cell carcinoma arising in a patient with adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:78-82.
5. Pagliuca G, Martellucci S, Degener AM, et al. Role of human papillomavirus in the pathogenesis of laryngeal dysplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:1018-23.
6. Grøn AL, Schultz JH, Abildgaard J. Malignant degeneration in laryngeal papillomatosis. *Ugeskr Laeger*. 2011;173:506-07.
7. Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol*. 1991;165:243-46.
8. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(3):671-99.
9. Harris AT, Atkinson H, Vaughan C, Knight LC. Presentation of laryngeal papilloma in childhood: the Leeds experience. *International Journal of Clinical Practice*. 2012;66(2): 183-84.
10. Orji FT, Okorafor IA, Akpeh JO. Experience with recurrent respiratory papillomatosis in a developing country: Impact of tracheostomy. *World J Surg*. 2013;37:339-43.
11. Izadi F, Hamkar R, Ghanbari H, Abdolmotallebi F, Jahandideh H. The role of Human papilloma virus (HPV) genotyping in recurrent respiratory papillomatosis in Rasoul Akram Hospital. *Med J Islam Repub Iran*. 2012;26(2):90-93.
12. Krstić M, Pavlović J, Stanković P, Milenković T. Etiopatogenetski aspekti rekurentne laringealne papilomatoze i savremeni terapijski pristupi. *Acta medica Mediana*. 2014; 53(4):64-74.
13. Kuet ML, Pitman MJ. Photoangiolytic Laser Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Scaled Assessment. *Journal of Voice* 2013;27(1):124-28.
14. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child*. 2006; 91(8):689-91.
15. Baidoo KK, Kitcher ED. Recurrent Respiratory Papillomatosis: The Korle-Bu Experience. *Ghana Med J*. 2012;46(1):43-45.
16. Graupp M, Gugatschka M, Kiesler K, Reckenzaun E, Hammer G, Friedrich G. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:641-46.
17. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013;123:705-12.
18. Tjon Pian Gi RE, Ilmarinen T, denHeuvel ER, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1679-87.
19. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013; 139(5):496-500.
20. Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, de Alarcon A. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(3):214-21.
21. Best SR, Friedman AD; Landau-Zemer T, Barbu AM, Bums JA, Freeman MW, et al. Safety and Dosing of Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. 2012;121(9): 587-93.
22. Suter-Montano T, Montañó E, Martínez C, Plascencia T, Sepulveda MT, Rodríguez M. Adult recurrent respirator papillomatosis: a new therapeutic approach with pegylated interferon alpha 2a (PegIFN α -2a) and GM-CSF. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 148(2):253-60.
23. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine*. 2006;24(27-28):5571-83.
24. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *J Voice*. 2015;29(2):223-29.
25. Matys K, Mallary S, Bautista O, Vuocolo S, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Mother- Infant Transfer of Anti-Human Papillomavirus (HPV) Antibodies Following Vaccination with the Quadrivalent HPV (Type 6/11/16/18) Virus-Like Particle Vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012;19(6):881-85.